

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> : C07D 241/44, C07F 9/6509 A61K 31/495	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 93/08173</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. April 1993 (29.04.93)
--	----	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE92/00895  
(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Oktober 1992 (25.10.92)  
(30) Prioritätsdaten:  
P 41 35 871.6 26. Oktober 1991 (26.10.91) DE  
P 42 24 200.2 17. Juli 1992 (17.07.92) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/  
DEJ]; Müllerstr. 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).

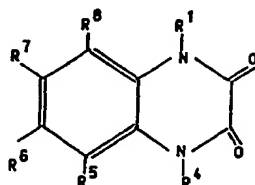
(72) Erfinder: HUTH, Andreas ; Kirchweg 55, D-1000 Berlin 38 (DE). SCHMIECHEN, Ralph ; Bayernring 27, D-1000 Berlin 42 (DE). BEETZ, Ilse ; Treiberpfad 9, D-1000 Berlin 28 (DE). SCHUMANN, Ingrid ; Billstedter Pfad 15, D-1000 Berlin 20 (DE). TURSKI, Lechoslaw ; Spandauer Str. 54, D-1000 Berlin 20 (DE). LÖSCHMANN, Peter, Andreas ; Württemberallee 8, D-1000 Berlin 19 (DE). STEPHENS, David, Norman ; Arysallee 12, D-1000 Berlin 19 (DE). SEIDELMANN, Dieter ; Stierstr. 14, D-1000 Berlin 41 (DE). KRÜGER, Martin ; Schluchseestr. 65, D-1000 Berlin 28 (DE). RAHTZ, Dieter ; Krottnaurerstr. 24a, D-1000 Berlin 28 (DE). HÖLSCHER, Peter ; Grüntaler Str. 17, D-1000 Berlin 65 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CS, FI, HU, JP, KR, NO, PL, RU, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE).

Veröffentlicht  
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: QUINOXALINE DERIVATES WITH AFFINITY FOR QUISQUALATE-RECEPTORS

(54) Bezeichnung: CHINOXALIN-DERIVATE, MIT AFFINITÄT AN DIE QUISQUALAT-REZEPTOREN



(I)

(57) Abstract

Quinoxaline derivatives have the formula (I), in which R<sup>1</sup> is C<sub>1-12</sub>-alkyl substituted by R<sup>2</sup>, C<sub>2-12</sub>-alkenyl substituted by R<sup>2</sup>, C<sub>2-12</sub>-alkinyl substituted by R<sup>2</sup>, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl substituted by R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>6-12</sub>-aryl substituted by R<sup>2</sup> in the aryl or alkyl residue or -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-hetaryl substituted by R<sup>2</sup> in the hetaryl or alkyl residue; R<sup>4</sup> is hydrogen, C<sub>1-12</sub>-alkyl substituted by R<sup>2</sup>, C<sub>2-12</sub>-alkenyl substituted by R<sup>2</sup>, C<sub>2-12</sub>-alkinyl substituted by R<sup>2</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>6-12</sub>-aryl substituted by R<sup>2</sup> in the aryl or alkyl residue, or -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-hetaryl substituted by R<sup>2</sup> in the hetaryl or alkyl residue; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are the same or different and represent hydrogen, halogen, nitro, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NHCOR<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyloxy, COR<sup>13</sup>, cyano, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy or imidazole possibly substituted by cyano, C<sub>1-4</sub>-alkyl or -COO-C<sub>1-6</sub>-alkyl or R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> or R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> represent a condensed benzene ring, and R<sup>2</sup> stands for -CO-R<sup>3</sup>, or -PO-XY and is present once or twice in the same or a different form. Also disclosed are the preparation of these derivatives and their use in medicaments.

(57) Zusammenfassung

Es werden Chinoxalin-Derivative der Formel (I), worin R<sup>1</sup> mit R<sup>2</sup> substituiertes C<sub>1-12</sub>-Alkyl, mit R<sup>2</sup> substituiertes C<sub>2-12</sub>-Alkenyl, mit R<sup>2</sup> substituiertes C<sub>2-12</sub>-Alkinyl, mit R<sup>2</sup> substituiertes C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>6-12</sub>-Aryl, das im Aryl- oder im Alkyl-Rest mit R<sup>2</sup> substituiert ist oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hetaryl, das im Hetaryl- oder Alkylrest mit R<sup>2</sup> substituiert ist, R<sup>4</sup> Wasserstoff, mit R<sup>2</sup> substituiertes C<sub>1-12</sub>-Alkyl, mit R<sup>2</sup> substituiertes C<sub>2-12</sub>-Alkenyl, mit R<sup>2</sup> substituiertes C<sub>2-12</sub>-Alkinyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>6-12</sub>-Aryl, das im Aryl- oder Alkylrest mit R<sup>2</sup> substituiert ist oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hetaryl, das im Hetaryl- oder Alkylrest mit R<sup>2</sup> substituiert ist, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Nitro, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NHCOR<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxy, COR<sup>13</sup>, Cyano, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy oder gegebenenfalls mit Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder -COO-C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiertes Imidazol bedeuten oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> einen ankondensierten Benzolring darstellen, wobei R<sup>2</sup> -CO-R<sup>3</sup> oder -PO-XY und R<sup>2</sup> ein- bis zweifach gleich oder verschieden steht sowie deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln beschrieben.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritunien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NL	Niederlande
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PT	Portugal
BR	Brasilien	IE	Irland	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TC	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

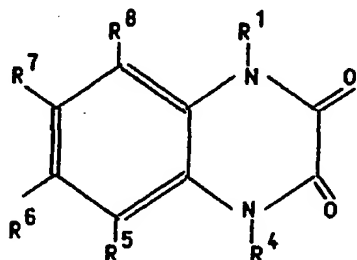
## CHINOXALIN-DERIVATE, MIT AFFINITÄT AN DIE QUISQUALAT-REZEPTOREN

Die Erfindung betrifft Chinoxalindion-carbonsäure- und -phosphonsäure-derivate, deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln.

Es ist bekannt, daß Chinoxalinderivate Affinität an die Quisqualat-Rezeptoren besitzen und sich auf Grund der Affinität als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten des zentralen Nervensystems eignen.

Es wurde nun gefunden, daß sich die erfindungsgemäßen Verbindungen im Vergleich mit den aus EP-A-315 959 und WO 91/138 78 bekannten Chinoxalinen durch ihr gutes Bindungsvermögen an die Quisqualat-Rezeptoren auszeichnen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben die Formel I



(I)

worin

- $R^1$  mit  $R^2$  substituiertes  $C_{1-12}$ -Alkyl, mit  $R^2$  substituiertes  $C_{2-12}$ -Alkenyl, mit  $R^2$  substituiertes  $C_{2-12}$ -Alkynyl, mit  $R^2$  substituiertes  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $-(CH_2)_n-C_{6-12}$ -Aryl, das im Aryl- oder im Alkyl-Rest mit  $R^2$  substituiert ist oder  $-(CH_2)_n$ -Hetaryl, das im Hetaryl- oder Alkylrest mit  $R^2$  substituiert ist,
- $R^4$  Wasserstoff, mit  $R^2$  substituiertes  $C_{1-12}$ -Alkyl, mit  $R^2$  substituiertes  $C_{2-12}$ -Alkenyl, mit  $R^2$  substituiertes  $C_{2-12}$ -Alkynyl,  $(CH_2)_n-C_{6-12}$ -Aryl, das im Aryl- oder Alkylrest mit  $R^2$  substituiert ist oder  $-(CH_2)_n$ -Hetaryl, das im Hetaryl- oder Alkylrest mit  $R^2$  substituiert ist.

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Nitro,  $NR^9R^{10}$ ,  $NHCOR^{11}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyloxy,  $COR^{13}$ , Cyano,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy oder gegebenenfalls mit Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $-COO-C_{1-6}$ -Alkyl substituiertes Imidazol bedeuten oder  $R^5$  und  $R^6$  oder  $R^7$  und  $R^8$  einen ankondensierten Benzolring darstellen,

wobei

$R^2$   $-CO-R^3$  oder  $-PO-XY$  und  $R^2$  ein- bis zweifach gleich oder verschieden steht und

$n$  0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist und

$R^3$  Hydroxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy oder  $NR^9R^{10}$ ,

$X$  und  $Y$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $NR^9R^{10}$  bedeuten und

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoffatom enthalten kann,

$R^{11}$   $C_{1-6}$ -Alkyl oder Phenyl,

$R^{12}$  Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $NH_2$ ,  $N(C_{1-4}-Alkyl)_2$  und

$R^{13}$  Hydroxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $NR^9R^{10}$  bedeuten sowie deren Isomeren oder Salze, wobei,

falls  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  Wasserstoff bedeuten, kann  $R^1$  nicht Carbamoylmethyl, 1-Carboxy-1-phenylmethyl oder geradkettiges  $C_{1-6}$ -Alkyl sein, das in 1-Stellung mit  $-COOH$  oder  $-COO-C_{1-6}$ -Alkyl substituiert ist, und

falls  $R^1$  geradkettiges  $C_{1-6}$ -Alkyl, das in 1-Stellung mit  $-COOH$  oder  $-COO-C_{1-6}$ -Alkyl substituiert ist, bedeutet, können  $R^6$  und/oder  $R^7$  bzw.  $R^6$  und  $R^8$  nicht Fluor, Chlor oder Brom und  $R^4$ - $R^8$  jeweils Wasserstoff sein, und

falls  $R^1 -CH_2-COOH$  ist, können

- a)  $R^6$  und  $R^7$  nicht gleichzeitig Methyl oder
- b)  $R^6$  oder  $R^7$  nicht  $NO_2$  und  $R^4-R^8$  jeweils Wasserstoff sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, die Razemate oder Enantiomeren.

Die Substituenten stehen bevorzugt in 6- und/oder 7-Stellung.

Der Substituent  $R^2$  steht ein- bis zweifach gleich oder verschieden in beliebiger Position am Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Hetaryl- oder Arylrest.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest zu verstehen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, wobei  $C_{1-6}$ -Alkylreste bevorzugt werden.

Alkenyl beinhaltet insbesondere  $C_{2-6}$ -Alkenylreste, die geradkettig oder verzweigt sein können wie beispielsweise 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-propenyl 1-Propenyl, 1-Butenyl, Vinyl.

Als Alkynylreste sind insbesondere Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl mit 2-4 Kohlenstoffatomen geeignet.

Unter  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl gemeint insbesondere  $C_{3-5}$ -Cycloalkyl.

Als Arylrest seien beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl und Indenyl genannt, insbesondere  $(CH_2)_n$ -Phenyl mit  $n = 0, 1$  oder 2.

Als Hetarylrest sind 5- oder 6-gliedrige Heteroaromaten mit 1-3 Stickstoffatomen geeignet wie beispielsweise Pyrazol, Imidazol, Pyrazin, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Triazin.

Unter Halogen ist Fluor, Chlor, Brom und Jod zu verstehen.

Bilden  $R^9$  und  $R^{10}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten Heterocyclus, so ist beispielsweise Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin, Thiomorpholin oder Piperazin gemeint.

Bedeutet  $R^1$   $C_{1-12}$ -Alkyl und  $R^2$   $COR^3$ , so sind  $R^5-R^8$  insbesondere Substituenten wie  $NO_2$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NHCOR^{11}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyloxy,  $COR^{13}$ , Cyano,  $CF_3$ ,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Imidazol oder ein ankondensierter Benzolring. Die Verbindungen der Formel I mit  $R^2 = -PO-XY$  zeichnen sich durch sehr gute Wasserlöslichkeit aus.

Unter physiologisch verträglichen Salzen sind Salze organischer und anorganischer Basen wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexandiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol zu verstehen.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer Affinität zu den Quisqualat-Rezeptoren als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten, die durch Hyperaktivität excitatorischer Aminosäuren wie Glutamat oder Aspartat hervorgerufen werden. Da die neuen Verbindungen als Antagonisten excitatorischer Aminosäuren wirken und eine hohe spezifische Affinität zu den AMPA-Rezeptoren zeigen, indem sie den radioaktiv markierten spezifischen Agonisten (RS) $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionat (AMPA) von den AMPA-Rezeptoren verdrängen, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die über die Rezeptoren excitatorischer Aminosäuren, insbesondere den AMPA-Rezeptor, beeinflusst werden können, wie beispielsweise Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Epilepsie, Hypoglykämie, Psychosen, Muskelsteifigkeit, Emesis, Schmerzzustände, Anoxie und Defizite nach Ischämie.

Die Erfindung umfaßt auch die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Dopaminagonisten wie Lisurid, Tergurid, Bromokriptin, Amantadin-Derivaten, Memantin und dessen Derivate und den in EP-A-351 352 beschriebenen Verbindungen sowie die Kombination mit L-DOPA bzw. L-DOPA und Benserazid. In der Kombination wird die zu verabfolgende Dosis des herkömmlichen Arzneimittels verringert und deren Wirkung synergistisch gesteigert.

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zu zentralen AMPA-Rezeptoren wurde in klassischen Bindungsuntersuchungen in-vitro geprüft. Sie binden mit hoher Affinität an mit  $^3\text{H}$ -AMPA markierten Bindungsstellen.

Zur Prüfung der Wirkqualität und Wirksamkeit in-vivo wurden die Verbindungen nach intravenöser Applikation an Mäusen geprüft. Nach Vorbehandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen werden die durch intracerebroventrikuläre Injektion von AMPA ausgelösten Krämpfe dosisabhängig antagonisiert.

## T A B E L L E

Verbindung	AMPA-Bindung ( $\text{IC}_{50}$ [ $\mu\text{mol}$ ])
A	2,22
B	1,79
A = 1-(Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-essigsäure	
B = 3-(6-Nitro-2,3,-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-propan 1-phosphonsäure	

Diese Befunde zeigen, daß es sich bei den Verbindungen um potente zentral wirksame AMPA-Antagonisten handelt. Damit sind sie für die Behandlung von Krankheitsszuständen geeignet, die mit einer Störung des Glutamatstoffwechsels einhergehen. Insbesondere eignen sie sich zur Behandlung der cerebralen Ischämie unterschiedlicher Genese, des Morbus Parkinson und auch der anderen im vorigen Absatz genannten Erkrankungen.

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

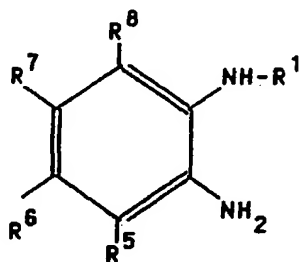
Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt wird.



Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5 - 1000 mg, vorzugsweise 50 - 200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann.

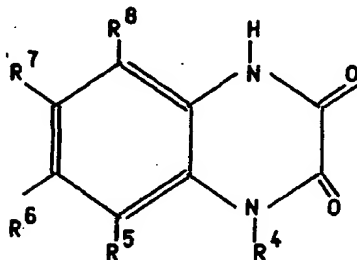
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man  
a) eine Verbindung der Formel II



(II)

worin R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die obige Bedeutung haben, mit reaktiven Oxalsäurederivaten cyclisiert und gegebenenfalls mit R<sup>4</sup>-X worin X Halogen, Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet und R<sup>4</sup> die Bedeutung von R<sup>4</sup> mit Ausnahme von Wasserstoff hat, umgesetzt oder

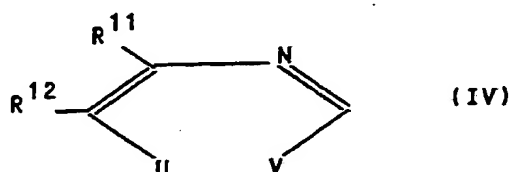
b) eine Verbindung der Formel III



(III)

worin

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die obige Bedeutung haben, mit  $R^1$ -X umgesetzt zu Verbindungen der Formel I und gewünschtenfalls die Estergruppe verseift oder die Säuregruppe verestert oder amidiert oder die Nitrogruppe reduziert zur Aminogruppe oder die Aminogruppe alkyliert oder acyliert oder die Aminogruppe gegen Halogen oder Cyano austauscht oder die Aminogruppe mit einem 2-Azabutadien der Formel IV



worin U und V Fluchtgruppen darstellen und  $R^{11}$  Wasserstoff, Cyano oder  $\text{COOC}_{1-6}$ -Alkyl ist und  $R^{12}$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl ist, umgesetzt zu einem Imidazolderivat oder die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel II mit einem reaktiven Oxal-säurederivat erfolgt einstufig oder auch zweistufig. Als bevorzugt ist das Zweistufenverfahren zu betrachten, bei dem das Diamin mit einem Oxal-säurederivat wie dem Oxalesterhalbchlorid in polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder cyclischen oder acyclischen Ethern oder halogenierten Kohlenwasserstoffen beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether oder Methylenchlorid in Gegenwart einer Base wie organischen Aminen beispielsweise Triethylamin, Pyridin, Hünig-Base oder Diethylaminopyridin umgesetzt wird. Die anschließende Cyclisierung kann basisch oder auch sauer, vorzugsweise aber in saurem Milieu durchgeführt werden, wobei dem Lösungsmittel Alkohol zugesetzt werden kann.

Die Einführung der Substituenten  $R^1$  und  $R^4$  erfolgt nach den üblichen Alkylierungsmethoden, indem man das Chinoxalindion mit  $R^1$ - oder  $R^4$ -X, worin X Tosylat, Mesylat oder insbesondere Triflat oder Halogen bedeutet, in Gegenwart von Basen bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur in aprotischen Lösungsmitteln umsetzt. Das Anion kann auch erzeugt werden, bevor  $R^1$ - oder  $R^4$ -X zugegeben werden. Als Basen sind beispielsweise Alkaliverbindungen wie Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Alkalialkoholate

und insbesondere Metallhydride wie Natriumhydrid geeignet. Eventuell können die Alkaliverbindungen auch unter Phasentransferbedingungen umgesetzt werden. Erhält man Gemische von Verbindungen mit dem Substituenten  $R^1$  bzw.  $R^4$ , so werden diese in üblicher Weise getrennt.

Für die Umsetzung geeignete Lösungsmittel sind aprotische polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon aber auch cyclische Ether wie Dioxan oder Tetrahydrofuran. Wird in der Verfahrensvariante b) mit 2 Mol  $R^1-X$  unter sonst analogen Reaktionsbedingungen umgesetzt, so werden gleichzeitig die Substituenten  $R^1$  und  $R^4$  eingeführt.

Die sich gegebenenfalls anschließende Verseifung einer Estergruppe kann basisch oder vorzugsweise sauer erfolgen, indem man bei erhöhter Temperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches in Gegenwart von Säuren wie hoher konzentrierter wässriger Salzsäure in Lösungsmitteln wie beispielsweise Trifluoressigsäure oder Alkoholen hydrolysiert. Phosphonsäureester werden bevorzugt durch Erhitzen in hochkonzentrierten wässrigen Säuren wie zum Beispiel konzentrierter Salzsäure oder durch Behandlung mit Trimethylsilylbromid und anschließende Behandlung mit Wasser hydrolysiert.

Die Veresterung der Carbonsäure oder Phosphonsäure geschieht in an sich bekannter Weise mit dem entsprechenden Alkohol in Säure oder in Gegenwart eines aktivierten Säurederivats. Als aktivierte Säurederivate kommen zum Beispiel Säurechlorid, -imidazolid oder -anhydrid in Frage. Bei den Phosphonsäuren ist die Umsetzung mit Orthoestern des entsprechenden Alkohols möglich. Auch die Umsetzung mit dem Anlagerungsprodukt von Dicyclohexylcarbodiimid und dem entsprechenden Alkohol führt zu dem Ester. Methylester können durch Reaktion mit Diazomethan dargestellt werden.

Die Amidierung erfolgt an den freien Säuren oder an deren reaktiven Derivaten wie beispielsweise Säurechloriden, gemischten Anhydriden, Imidazoliden oder Aziden durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen bei Raumtemperatur.

Die Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe erfolgt katalytisch in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur unter

Wasserstoffdruck. Als Katalysatoren sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin gegebenenfalls auf

Trägern geeignet. Statt Wasserstoff kann auch Ammoniumformiat in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-III-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride evtl. in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Es kann vorteilhaft sein, vor der Reduktion die Estergruppe einzuführen.

Wird eine Alkylierung der Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen Methoden beispielsweise mit Alkylhalogeniden alkyliert werden. Auch die reduktive Aminierung mit einem Aldehyd und Reduktionsmitteln wie Natriumcyanoborhydrid ist möglich. Die Acylierung erfolgt nach den bekannten Methoden. Beispielsweise wird in wässrigem Milieu in Gegenwart einer Base mit den entsprechenden Säureanhydriden oder Säurehalogeniden umgesetzt.

Die Einführung der Cyanogruppe kann mit Hilfe der Sandmeyer-Reaktion erfolgen; beispielsweise kann man die aus den Aminoverbindungen mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Cyaniden in Gegenwart von Cu-I-cyanid oder mit  $K_2Ni(CN)_4$  umsetzen.

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über die Aminogruppe kann nicht wässrig oder wässrig erfolgen; beispielsweise nach Sandmeyer wässrig, indem man die mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Cu(I)chlorid oder Cu(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure umsetzt oder mit Kaliumiodid umsetzt. Nicht wässrig wird das Hydrochlorid in bekannter Weise mit i-Amylnitrit und beispielsweise Methyleniodid oder Bromoform in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid umgesetzt. Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch die Balz-Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates.

Die Umsetzung der Aminogruppe mit 2-Azabutadienen der Formel IV zu den Imidazolderivaten erfolgt in Gegenwart von Säuren bei Temperaturen von 0 bis 150 °C. Die Fluchtgruppen U und V können gleich oder verschieden sein; insbesondere geeignet sind  $C_{1-3}$ -Dialkylamine, wie Dimethyl-, Diethyl- und Dipropylamin, und cyclische Amine, wie Pyrrolidin.

Die Umsetzung wird beispielsweise so ausgeführt, daß das Aminderivat und das Azadien in einer organischen Säure, wie zum Beispiel Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure oder Trifluoressigsäure, zunächst bei Raumtemperatur gerührt und dann bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches (bis etwa 120 °C) erhitzt wird.

Die Säure kann gleichzeitig als Reaktionsmittel und auch als Lösungsmittel dienen. Es können aber auch Lösungsmittel wie zum Beispiel Alkohole, Ether, Ketone, Ester, wie Ethylacetat, Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, oder Halogenkohlenwasserstoffe, wie Tetrachlorkohlenstoff, zugesetzt werden.

Die Menge der Säure kann in weiten Grenzen variiert werden, sie wird jedoch im Überschuß angewendet. Vorzugsweise wird ein 3 - 10facher Säureüberschuß, bezogen auf das Amin und das Azadien, gewählt.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Überführung in Diastereomere wie z.B. Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Alkali- oder Erdalkaliverbindung, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Beispielsweise können die Verbindungen der Formel II dargestellt werden, indem man 2,4-Dinitroarylamine nach der Methode von Sanger darstellt, dadurch daß man o-Halogen-nitroaromaten vorzugsweise o-Fluor-nitroaromaten wie beispielsweise Dinitrofluorbenzol in wässriger Lösung mit Aminosäurederivaten in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder

Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 0 °C bis Rückfluß umgesetzt und anschließend reduziert. Diese Reaktion läßt sich auch auf andere substituierte 2-Nitrohalogenverbindungen übertragen. Auch durch Ullmann Reaktion von Dinitrochlorbenzol mit einem aromatischen Amin können Diarylaminoverbindungen erhalten werden. Für diese Reaktion werden hochsiedende Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Collidin und festes Kaliumcarbonat und Kupferpulver als Base verwendet. Es ist auch möglich, die entsprechenden o-Nitroaniline durch Alkylierung oder mit substituierten Aldehyden durch reduktive Alkylierung herzustellen. Die sich anschließende Reduktion der o-Nitrogruppe erfolgt bei Anwesenheit mehrerer Nitrogruppen selektiv durch Natriumsulfid in Gegenwart von Ammoniak sowie Ammoniumchlorid in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur. In einigen Fällen ist es vorteilhaft, die Umsetzung mit Estern vorzunehmen und im letzten Schritt diese zu hydrolysieren.

Die Enantiomerentrennung kann auf der Endstufe oder in den Zwischenstufen durch optisch aktive Hilfsbasen wie z.B. Brucin oder 1-Phenethylamin erfolgen oder aber auch durch Chromatographie über optisch aktive Trägermaterialien. Die Enantiomeren können aber auch synthetisch durch Umsetzung der entsprechenden optisch aktiven Aminosäuren mit den entsprechenden Fluornitroaromaten nach der Sanger-Methode und Weiterverarbeitung der Aminonitroaromaten wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern:

**Beispiel 1**

3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-benzoesäuremethylester und

3-(7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-benzoesäuremethylester

1,03 g (5 mM) 6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin werden unter N<sub>2</sub>-Strom und Feuchtigkeitssausschluß in 50 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur vorgelegt. 330 mg (11 mM) Natriumhydrid (80%ig) werden in 3 Portionen zum Ansatz gegeben. Es wird dann 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. 1,26 g (5,5 mM) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester in 5 ml Dimethylformamid werden zum Ansatz getropft und 3 1/2 Stunde nachgerührt. Nach Einengen wird der Rückstand in essigsäurem Wasser/Essigester verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan : Ethanol = 95 : 5 chromatographiert. Man erhält neben 211 mg 3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-benzoesäuremethylester, der nicht weiter gereinigt wird, 222 mg 3-(7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-benzoesäuremethylester vom Schmelzpunkt: 265 - 267 °C.

In analoger Weise werden hergestellt:

4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-benzoesäuremethylester vom Schmelzpunkt: 308 - 314 °C

4-(7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-benzoesäuremethylester vom Schmelzpunkt: > 300 °C

2-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-benzoesäureethylester vom Schmelzpunkt: 279 ° / 283 - 284 °C

2-(7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-benzoesäureethylester (ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet)

1-(3-Methoxycarbonyl-2-propenyl)-6-nitrochinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion vom Schmelzpunkt: 258 - 265 °C u. Zers.

1-(3-Ethoxycarbonylpropyl)-6-nitrochinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion vom Schmelzpunkt 215 - 217 °C

1-(3-Ethoxycarbonylpropyl)-7-nitrochinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion vom Schmelzpunkt 215 - 217 °C

4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-phenylphosphonsäurediethylester vom Schmelzpunkt: 114 °C / 129 - 131 °C

4-(7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-phenylphosphonsäurediethylester (ohne Aufreinigung weiterverarbeitet)

3-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-prop-1-en-1-phosphonsäurediethylester

3-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-prop-1-in-1-phosphonsäurediethylester

3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-propan-1-phosphonsäurediethylester

1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methan-carbonsäure-tert.-butylester

## Beispiel 2

Bei doppelter Gabe von Methyl-3-brommethylbenzoat und sonst gleicher Reaktionsführung wie in Beispiel 1 lassen sich außerdem 503 mg 3-[4-(3-Methoxycarbonylbenzyl)-6-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl-methyl]-benzoesäure vom Schmelzpunkt: 238 - 240 °C isolieren.

Analog werden hergestellt:

4-[4-(4-Methoxycarbonylbenzyl)-6-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester vom Schmelzpunkt: 225 - 227 °C

2-[4-(2-Ethoxycarbonylbenzyl)-6-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl]-benzoesäureethylester vom Schmelzpunkt: 230 - 234 °C



1,4,-Bis-(3-Methoxycarbonyl-2-propenyl)-6-nitrochinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion vom Schmelzpunkt: 181 - 183 °C

### Beispiel 3

#### A) 4-(2,4-Dinitrophenyl)-aminobenzoessäure-ethylester

1,01 g (5 mM) 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol, 1,01 g (6 mM) 4-Aminobenzoessäureethylester, 13 mg (0,2 mM) Kupferpulver und 961 mg (7 mM) Kaliumcarbonat (gepulvert) werden in 5 ml absolutem Dimethylformamid für 25 Minuten bei 180 °C Badtemperatur unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß gerührt.

Nach Einengen wird in Wasser gegeben, mit Ammoniak alkalisch gestellt, mit Essigester ausgeschüttelt sowie die organische Phase getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Cyclohexan : Essigester = 8 : 2 chromatographiert. Man erhält: 768 mg 4-(2,4-Dinitrophenyl)-aminobenzoessäure-ethylester vom Schmelzpunkt 99 - 102 °C.

In analoger Weise werden hergestellt:

3-(2,4-Dinitrophenyl)-aminobenzoessäure-ethylester vom Schmelzpunkt 108 - 110 °C

3-(2,4-Dinitrophenyl)-aminophenylphosphonsäureethylester ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet

2-(2,4-Dinitrophenyl)-aminobenzoessäure-ethylester ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet

#### B) 4-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-benzoessäureethylester

566 mg (1,7 mM) 4-(2,4-Dinitrophenylamino)-benzoessäureethylester, 761 mg (12,2 mM) Ammoniumchlorid, 0,68 ml conc. Ammoniak, 15 ml Ethanol und 6 ml dest. Wasser werden bei 78 °C Innentemperatur (90 °C Badtemperatur) zusammen vorgelegt. In 3 Portionen werden 1,27 g (5,68 mM) Natriumsulfid

(357ig) hinzugefügt und 1 Stunde nachgerührt. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur abgesaugt und zunächst mit Wasser und dann unter Äther gewaschen. Man erhält 535 mg 4-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-benzoesäureethylester als Rohprodukt (ohne weitere Aufreinigung verarbeitet).

In analoger Weise werden hergestellt:

3-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-benzoesäureethylester vom Schmelzpunkt 145 - 150 °C.

3-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-phenylphosphonsäureethylester vom Schmelzpunkt 160 - 163 °C

C) 4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-benzoesäureethylester

582 mg (2,3 mM) 4-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-benzoesäureethylester werden mit 488 mg (4,8 mM) Triethylamin in 27 ml trockenem Tetrahydrofuran bei + 4 °C Badtemperatur unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß vorgelegt. Eine Lösung aus 659 mg (4,8 mM) Oxalsäureethylesterchlorid und 8 ml trockenem Tetrahydrofuran wird zum Ansatz getropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 0,2 ml Triethylamin und 0,1 ml Oxalsäureethylesterchlorid werden nachgegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird filtriert und das Filtrat eingeeengt. Man verteilt in Wasser / Essigester. Die organische Phase wird eingeeengt. Der Rückstand wird in 25 ml 1-N Salzsäure und 25 ml Ethanol für 2 Stunden bei Badtemperatur am Rückfluß gekocht. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält: 220 mg 4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-benzoesäureethylester (ohne Aufreinigung weiterverarbeitet).

In analoger Weise werden hergestellt:

3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-benzoesäureethylester vom Schmelzpunkt: 258 - 263 °C

3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-phenylphosphonsäureethylester

#### Beispiel 4

##### A) 2-(2,4-Dinitrophenyl)-aminobenzoessäure

1,37 g (10 mM) 2-Aminobenzoessäure werden mit 2 g (18,7 mM) Natriumcarbonat in 40 ml Wasser bei 40 °C Badtemperatur unter kräftigem Rühren mit 1,86 g (10 mM) 2,4 Dinitrofluorbenzol versetzt und 2 Stunden gerührt. Der Ansatz wird ca. 400 ml Wasser verdünnt und mit 4-N HCl gefällt. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 2,8 g 2-(2,4-Dinitrophenyl)-aminobenzoessäure vom Schmelzpunkt 266 - 270°C.

In analoger Weise werden hergestellt:

3-(2,4-Dinitrophenylamino)-propionsäure vom Schmelzpunkt: 134 - 137 °C

4-(2,4-Dinitrophenylamino)-phenylphosphonsäure vom Schmelzpunkt:  
271 - 272 °C unter Zersetzung

2-(2,4-Dinitrophenylamino)-phenylphosphonsäure ohne Aufreinigung weiterverarbeitet

(2,4-Dinitrophenylamino)-methanphosphonsäure vom Schmelzpunkt: 225 - 227°C

2-(2,4-Dinitrophenylamino)-ethanphosphonsäure ohne Aufreinigung weiterverarbeitet

3-(2,4-Dinitrophenylamino)-phenylphosphonsäure

(2-Nitro-1-naphthylamino)-methanphosphonsäure

(1-Nitro-2-naphthylamino)-methanphosphonsäure

1-(2-Nitro-1-naphthylamino)-ethan-1-phosphonsäure

1-(1-Nitro-2-naphthylamino)-ethan-1-phosphonsäure

(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylamino)-methanphosphonsäure

1-(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

1-(2,4-Dinitrophenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

3-(2,4-Dinitrophenylamino)-propan-1-phosphonsäure

4-(2,4-Dinitrophenylamino)-butan-1-phosphonsäure

(2-Nitro-4-fluorphenylamino)-methanphosphonsäure

(2-Nitro-4-chlorphenylamino)-methanphosphonsäure

(2-Nitro-4-bromphenylamino)-methanphosphonsäure

(2-Nitro-4-methylphenylamino)-methanphosphonsäure

1-(2-Nitro-4-fluorphenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

1-(2-Nitro-4-chlorphenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

1-(2-Nitro-4-bromphenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

1-(2-Nitro-4-methylphenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

1-Phenyl-1-(2-nitro-4-trifluormethyl-phenylamino)-methanphosphonsäure

1-Methyl-1-(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

1-(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylamino)-hexan-1-phosphonsäure

1-Methyl-2-(2-nitro-4-trifluormethyl-phenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

2-(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylamino)-propan-1-phosphonsäure

1-Methyl-2-(2-nitro-4-trifluormethyl-phenylamino)-propan-1-phosphonsäure

1-(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylamino)-cyclopropan-1-phosphonsäure

(+)-1-(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

(-)-1-(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

P,P-Dimethyl-(2,4-Dinitrophenylamino)-methan-phosphinoxid

P-Methyl-(2,4-Dinitrophenylamino)-methanphosphinsäure

1-[5-(Imidazol-1-yl)-2,4-dinitrophenylamino]-methylphosphonsäure

1-[5-(Imidazol-1-yl)-2-nitro-4-trifluormethylphenylamino]-methylphosphonsäure

B) 1-[5-(Imidazol-1-yl)-2,4-dinitrophenylamino]-ethan-1-phosphonsäure

600 mg 5-Fluor-2,2-dinitrofluorbenzol werden in 30 ml Wasser und 10 ml Ethanol bei 40 °C vorgelegt und mit einer Lösung aus 376 mg rac. Aminoethylphosphonsäure in 10 ml Wasser und 600 mg Natriumcarbonat tropfenweise versetzt. Es wird 1,5 Stunden bei Temperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Ethanols wird gegen Essigsäure extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 200 mg Imidazol versetzt und 2 Stunden auf 110 °C erwärmt. Danach werden nochmals 200 mg Imidazol zugegeben und 2 Stunden auf 110 °C erwärmt. Es wird mit 4-N-Salzsäure angesäuert, vom Ungelösten abgesaugt und das Filtrat mit Essigester gewaschen. Die wässrige Phase wird eingeengt und mit Ethanol ausgekocht. Der Ethanolextrakt wird eingeengt und über Kieselgel mit Methanol:Butanol:Wasser:Ammoniak = 75:25:17:3 chromatographiert. Man erhält 300 mg 5-(Imidazol-1-yl)-2,4-dinitrophenyl-(1aminoethylphosphonsäure).

**C) 2-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-benzoesäure**

1,80 g (6 mM) 2-(2,4-Dinitrophenylamino)-benzoesäure, 2,66 g (42,6 mM) Ammoniumchlorid, 2,4 ml Ammoniak conc., 52 ml Ethanol und 21 ml dest. Wasser werden bei 78 °C Innentemperatur (90 °C Badtemperatur) vorgelegt. In 3 Portionen werden 4,44 g (20 mM) Natriumsulfid (35%ig) zum Ansatz gegeben und 1 Stunde nachgerührt. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur abgesaugt und nacheinander mit Wasser und Äther gewaschen. Das Filtrat wird bis zur wäßrigen Phase eingeengt und mit Essigester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Die wäßrige Phase wird mit 1-N Salzsäure angesäuert und abgesaugt. Man erhält: 1,1 g 2-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-benzoesäure (ohne Aufreinigung verarbeitet).

In analoger Weise werden hergestellt und ohne Aufreinigung weiterverarbeitet:

**3-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-propionsäure**

**4-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-phenylphosphonsäure**

**2-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-phenylphosphonsäure**

**(2-Amino-4-nitrophenylamino)-methylphosphonsäure**

**(2-Amino-4-nitrophenylamino)-ethylphosphonsäure**

**1-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-ethan-1-phosphonsäure**

**3-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-propan-1-phosphonsäure**

**4-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-butan-1-phosphonsäure**

**1-(2-Amino-4-trifluormethylphenylamino)-cyclopropan-1-phosphonsäure**

P,P-Dimethyl-(2-amino-4-nitrophenylamino)-methanphosphinoxid

P-Methyl-(2-amino-4-nitrophenylamino)-methanphosphinsäure

1-[5-(Imidazol-1-yl)-2-amino-4-nitrophenylamino]-methylphosphonsäure

D) (2-Amino-4-trifluormethylphenylamino)-methanphosphonsäure

894 mg (2-NO<sub>2</sub>-4-trifluormethylphenylamino)-methanphosphonsäure werden in 180 ml Ethanol mit 3 g Raney-Nickel versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffnormaldruck hydriert. Der Ansatz wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Es wird ohne weitere Reinigung in die Stufe E eingesetzt.

In grundsätzlich analoger Weise werden hergestellt:

1-(2-Amino-1-naphthylamino)-ethan-1-phosphonsäure

1-(1-Amino)-2-naphthylamino)-ethan-1-phosphonsäure

1-(2-Amino-1-naphthylamino)-methanphosphonsäure

1-(1-Amino-2-naphthylamino)-methanphosphonsäure

1-(2-Amino-4-trifluormethylphenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

1-(2-Amino-4-trifluormethylphenylamino)-methan-1-phosphonsäure

(2-Amino-4-methylphenylamino)-methanphosphonsäure

1-(2-Amino-4-methylphenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

1-Phenyl-1-(2-amino-4-trifluormethylphenylamino)-methanphosphonsäure

1-Methyl-1-(2-amino-4-trifluormethylphenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

1-(2-Amino-4-trifluormethylphenylamino)-hexan-1-phosphonsäure

1-Methyl-2-(2-amino-4-trifluormethylphenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

2-(2-Amino-4-trifluormethylphenylamino)-propan-1-phosphonsäure

1-Methyl-2-(2-amino-4-trifluormethylphenylamino)-propan-1-phosphonsäure

(+)-1-(2-Amino-4-trifluormethylphenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

(-)-1-(2-Amino-4-trifluormethylphenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

(4-Chlor-2-aminophenylamino)-methanphosphonsäure

1-(4-Chlor-2-aminophenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

(4-Fluor-2-aminophenylamino)-methanphosphonsäure

[5-(Imidazol-1-yl)-4-trifluormethyl-2-amino-phenylamino]-methylphosphonsäure

1-(4-Fluor-2-aminophenylamino)-ethan-1-phosphonsäure

E) 3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-propionsäure  
211 mg (0,9 mM) 3-(2-Amino-4-nitrophenylamino)-propionsäure werden mit 200 mg (2 mM) Triethylamin in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran bei + 4 °C Badtemperatur unter Argon unter Feuchtigkeitsausschluß vorgelegt. Eine Lösung aus 270 mg (2 mM) Oxalsäureethylesterchlorid und 5 ml trockenem Tetrahydrofuran wird zum Ansatz getropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 0,05 ml Triethylamin und 0,05 ml Oxalsäureethylesterchlorid werden nachgegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird filtriert und das Filtrat eingeeengt. Man verteilt in Wasser und Essigester. Die organische Phase wird eingeeengt. Der Rückstand wird in 15 ml



Ethanol und 15 ml 1-N Salzsäure aufgenommen und für 2 Stunden bei 110 °C Badtemperatur am Rückfluß gekocht. Der Ansatz wird eingeeengt, in etwas Wasser aufgenommen und abgesaugt. Man erhält 120 mg 3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-propionsäure vom Schmelzpunkt: 148 -156 °C und Zers.

In analoger Weise werden hergestellt:

2-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-benzoesäure vom Schmelzpunkt: > 255 °C

4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-phenylphosphonsäure vom Schmelzpunkt: > 252 °C

2-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-phenylphosphonsäure vom Schmelzpunkt: > 310 °C

(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure vom Schmelzpunkt: 180 - 200 °C unter Zersetzung

2-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-ethanphosphonsäure vom Schmelzpunkt: 304 - 308 °C unter Zersetzung

(2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(f)-chinoxalin-4-yl)-methanphosphonsäure

(2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo(f)chinoxalin-4-yl)-ethan-1-phosphonsäure

(2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-benzo(f)chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure

(2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-benzo(f)chinoxalin-1-yl)-ethan-1-phosphonsäure

(6-Trifluormethyl-2,3,-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure, Schmelzpunkt 202 °C

1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-ethanphosphonsäure, Schmelzpunkt 274 °C

1-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-ethan-1-phosphonsäure, Schmelzpunkt 297-300 °C unter Zersetzung

3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-propan-1-phosphonsäure, Schmelzpunkt 200 °C unter Aufschäumen

4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-butan-1-phosphonsäure, Schmelzpunkt 285-287 °C

(6-Fluor-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure

(6-Chlor-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure

(6-Brom-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure

(6-Methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure

1-(6-Fluor-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-ethan-1-phosphonsäure, Schmelzpunkt 259 °C.

1-(6-Chlor-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-ethan-1phosphonsäure

1-(6-Brom-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-ethan-1phosphonsäure

1-(6-Methyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-ethan-1-phosphonsäure

1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-1-phenyl-methan-1-phosphonsäure, Schmelzpunkt 245 °C

1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-1-methyl-ethan-phosphonsäure

1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-hexan-1-phosphonsäure

1-Methyl-2-(6-trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-ethan-1-phosphonsäure

2-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-propan-1-phosphonsäure

1-Methyl-2-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-propan-1-phosphonsäure

1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-cyclopropan-1-phosphonsäure

(+)-1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-ethan-1-phosphonsäure,  $[\alpha]_{546}^{20} = + 7,4^\circ$  (C = 0,505; H<sub>2</sub>O)

(-)-1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-ethan-1-phosphonsäure,  $[\alpha]_{546}^{20} = - 5,9^\circ$  (C = 0,510; H<sub>2</sub>O)

P-Methyl-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphinsäure, Schmelzpunkt 320 - 325 °C u. Z.

(P,P-Dimethyl)-(6-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methanphosphinoxid, Schmelzpunkt 325 - 330 °C u. Z.

[6-Nitro-7-(imidazol-1-yl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochin-oxalin-1-yl]-methylphosphonsäure

[6-Trifluormethyl-7-(imidazol-1-yl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochin-oxalin-1-yl]-methylphosphonsäure

#### Beispiel 5

#### 3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochin-oxalin-1-ylmethyl)-benzoesäure

211 mg (0,6 mM) 3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochin-oxalin-1-ylmethyl)-benzoesäuremethylester werden in 4 ml 4-N Salzsäure vorgelegt, mit 4 ml Trifluoressigsäure versetzt und 3 1/2 Stunden bei 110 °C Badtemperatur gerührt. Der Ansatz wird nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Wasser verdünnt und abgesaugt. Der Filterkuchen wird mit Wasser und Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 179 mg 3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochin-oxalin-1-ylmethyl)-benzoesäure vom Schmelzpunkt: > 330 °C.

In analoger Weise werden hergestellt:

3-(7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochin-oxalin-1-ylmethyl)-benzoesäure vom Schmelzpunkt: > 330 °C

3-[4-(3-Carboxybenzyl)-6-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochin-oxalin-1-ylmethyl)-benzoesäure vom Schmelzpunkt: 298 - 300 °C

2-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochin-oxalin-1-ylmethyl)-benzoesäure vom Schmelzpunkt: 329 - 334 °C unter Zersetzung

2-(7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochin-oxalin-1-ylmethyl)-benzoesäure vom Schmelzpunkt: 328 - 330 °C

2-[4-(2-Carboxybenzyl)-6-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochin-oxalin-1-ylmethyl)-benzoesäure vom Schmelzpunkt: > 300 °C

4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-benzoesäure  
vom Schmelzpunkt: > 310 °C

4-(7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-benzoesäure  
vom Schmelzpunkt: 320 - 324 °C unter Zersetzung

4-[4-(4-Carboxymethylbenzyl)-6-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxa-  
lin-1-ylmethyl)-benzoesäure vom Schmelzpunkt: > 310 °C

4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-benzoesäure vom  
Schmelzpunkt: > 345 °C

3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-benzoesäure vom  
Schmelzpunkt: > 250 °C

1-(3-Carboxy-2-propenyl)-6-nitrochinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion vom Schmelz-  
punkt: 242 - 243 °C

1,4-Bis-(3-Carboxy-2-propenyl)-6-nitrochinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion vom  
Schmelzpunkt: 241 - 247 °C unter Zersetzung

1-(3-Carboxypropyl)-6-nitrochinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion vom Schmelzpunkt:  
230 - 232 °C

1-(3-Carboxypropyl)-7-nitrochinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion vom Schmelzpunkt:  
325 - 327 °C unter Zersetzung

1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-essig-  
säure vom Schmelzpunkt 320 °C

**Beispiel 6****4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-phenylphosphonsäure**

582 mg (1,4 mM) 4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-phenylphosphonsäure-ethylester werden in 6 ml conc. Salzsäure für 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Ansatz mit Wasser versetzt und abgesaugt. Der Filterkuchen wird getrocknet. Man erhält: 253 mg 4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-phenylphosphonsäure vom Schmelzpunkt: 253 - 265 °C unter Zersetzung.

In analoger Weise werden hergestellt:

4-(7-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-phenylphosphonsäure, Schmelzpunkt > 250 °C

3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-phenylphosphonsäure, Schmelzpunkt 304-307 °C unter Zersetzung

3-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-prop-1-in-1-phosphonsäure

3-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-prop-1-en-1-phosphonsäure

**Beispiel 7****(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäuremonooethyl sowie diethylester**

Zu 300 mg (6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure in 5 ml absolutem Dimethylformamid werden bei - 15 °C 0,29 ml (476 mg) Thionylchlorid getropft. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz 20 Minuten bei + 4 °C Badtemperatur gerührt. Anschließend setzt man 0,35 ml (276 mg) Ethanol zu dem Ansatz und rührt 1,5 Stunden bei Raumtemperatur.

Nach Einengen unter Vakuum wird über Kieselgel mit Toluol:Eisessig:Wasser = 10:10:1 chromatographiert. Man erhält zunächst 100 mg (6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäurediethylester vom Schmelzpunkt 220 - 260 °C und anschließend 36 mg (6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäuremonoethylester vom Schmelzpunkt 197 °C.

In analoger Weise werden hergestellt:

(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure-mono-N,N-dimethylamid sowie bis-N,N-dimethylamid.

#### Beispiel 8

##### 1-(6-Amino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure

300 mg 1-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)methanphosphonsäure werden in 60 mg Methanol gelöst und unter Stickstoff nacheinander mit 50 mg Pd/C (10%), 300 mg Ammoniumformiat und 18 ml Wasser versetzt und 1 Stunde auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand gefriergetrocknet. Man erhält 200 mg 1-(6-Amino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure in Form eines weißen Feststoffes.

In analoger Weise wird hergestellt:

1-(6-Amino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-ethanphosphonsäure.

#### Beispiel 9

##### 1-[6-(4-Carbethoxy-imidazol-1-yl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrachinoxalin-1-yl]-methanphosphonsäure

200 mg 1,4-Bis-dimethylamino-3-carbethoxy-2-azabutadien-1,4 werden mit 3

ml Eisessig unter gelinder Kühlung versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 180 mg 1-(6-Amino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure gelöst in 3 ml Eisessig zum Ansatz gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann 4 Stunden auf 100 °C Badtemperatur erhitzt. Nach Einengen erhält man 50 mg 1-[6-(4-Carbethoxy-imidazol-1-yl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrachinoxalin-1-yl]-methanphosphonsäure als Öl.

In analoger Weise werden hergestellt:

1-[6-(4-Cyano-5-methyl-imidazol-1-yl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl]-methanphosphonsäure

#### Beispiel 10

#### 1-(6-Jod-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure

180 mg 1-(6-Amino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure werden in 10 ml 25%iger Schwefelsäure eingetroppt. Nach 5 Minuten Rühren bildet sich eine Suspension des Salzes, die auf 0 °C gekühlt wird. Dazu wird eine Lösung von 60 mg Natriumnitrit in 2 ml Wasser getropft. Nach 15 Minuten Rühren bei 0 °C ist die Reaktionsmischung fast gelöst. Man tropft dazu eine Lösung von 180 mg Kaliumjodid in 2 ml Wasser. Das Eisbad wird entfernt und 2 Stunden auf 100 °C erwärmt. Die abgekühlte Reaktionsmischung neutralisiert man mit konz. Ammoniaklösung und dampft zur Trockene ein. Der Rückstand wird mit Ethanol und wenig Wasser ausgekocht, filtriert und das Filtrat eingeengt. Nach Chromatographie über silanisiertes Kieselgel mit Wasser:Methanol = 4:1 erhält man 40 mg 1-(6-Jod-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure vom Schmelzpunkt 295 - 297 °C.

In analoger bzw. literaturbekannter analoger Weise werden gewonnen:

1-(6-Jod-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-ethan-1-phosphonsäure



1-(6-Brom-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure

1-(6-Brom-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-ethan-1-phosphonsäure

1-(6-Cyano-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure

#### Beispiel 11

##### 6-Jod-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl-methanphosphonsäure

100 mg 6-Amino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl-methanphosphonsäure werden in konz. Salzsäure gelöst und zur Trockene eingeeengt.

Das Hydrochlorid wird gut getrocknet in 10 ml Dimethylformamid vorgelegt und nacheinander mit 4 ml Methylenjodid und 0,6 ml i-Amylnitrit versetzt. Nach 2 Stunden auf 80 °C Badtemperatur hat sich alles gelöst. Es wird am Kugelrohr im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über silanisiertes Kieselgel 60 (Reversed Phase) mit Wasser:Methanol = 4:1 als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 20 mg 6-Jod-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl-methanphosphonsäure vom Schmelzpunkt 295 - 297 °C.

In analoger Weise werden hergestellt:

6-Brom-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl-methanphosphonsäure

1-(6-Jod-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-ethanphosphonsäure

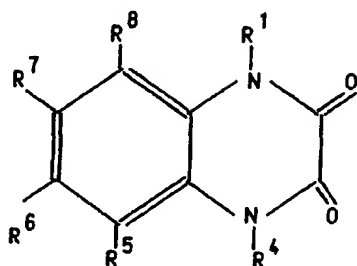
1-(6-Brom-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-ethanphosphonsäure

**Beispiel 12**

100 mg 1-(6-Amino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure werden in 20 ml Wasser mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung von auf einen pH von 9,5 eingestellt und mit 0,2 ml Acetanhydrid versetzt. Nach einer Stunde Rühren wird eingeengt, in möglichst wenig Wasser gelöst, auf einen Ionenaustauscher (IR 120, stark sauer) gegeben und mit Wasser eluiert. Die entsprechenden Fraktionen werden zusammengefasst, eingeengt und getrocknet. Man erhält 110 mg 1-(6-Acetylamino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure vom Schmelzpunkt 120 °C.

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



(I)

worin

$R^1$  mit  $R^2$  substituiertes  $C_{1-12}$ -Alkyl, mit  $R^2$  substituiertes  $C_{2-12}$ -Alkenyl, mit  $R^2$  substituiertes  $C_{2-12}$ -Alkinyl, mit  $R^2$  substituiertes  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $-(CH_2)_n-C_{6-12}$ -Aryl, das im Aryl- oder im Alkyl-Rest mit  $R^2$  substituiert ist oder  $-(CH_2)_n$ -Hetaryl, das im Hetaryl- oder Alkylrest mit  $R^2$  substituiert ist,

$R^4$  Wasserstoff, mit  $R^2$  substituiertes  $C_{1-12}$ -Alkyl, mit  $R^2$  substituiertes  $C_{2-12}$ -Alkenyl, mit  $R^2$  substituiertes  $C_{2-12}$ -Alkinyl,  $(CH_2)_n-C_{6-12}$ -Aryl, das im Aryl- oder Alkylrest mit  $R^2$  substituiert ist oder  $-(CH_2)_n$ -Hetaryl, das im Hetaryl- oder Alkylrest mit  $R^2$  substituiert ist,

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Nitro,  $NR^9$ ,  $NHCOR^{11}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyloxy,  $COR^{13}$ , Cyano,  $CF_3$ ,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy oder gegebenenfalls mit Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $-COO-C_{1-6}$ -Alkyl substituiertes Imidazol bedeuten oder  $R^5$  und  $R^6$  oder  $R^7$  und  $R^8$  einen ankondensierten Benzolring darstellen,

wobei

$R^2$   $-CO-R^3$ , oder  $-PO-XY$  und  $R^2$  ein- bis zweifach gleich oder verschieden steht und

n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist und

$R^3$  Hydroxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy oder  $NR^9R^{10}$ ,  
X und Y gleich oder verschieden sind und Hydroxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  
 $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $NR^9R^{10}$  bedeuten und

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  
gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten 5- oder  
6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Sauerstoff,  
Schwefel oder Stickstoffatom enthalten kann,

$R^{11}$   $C_{1-6}$ -Alkyl oder Phenyl,

$R^{12}$  Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $NH_2$ ,  $N(C_{1-4}-Alkyl)_2$  und

$R^{13}$  Hydroxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $NR^9R^{10}$  bedeuten  
sowie deren Isomeren oder Salze, wobei,

falls  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  Wasserstoff bedeuten, kann  $R^1$  nicht Carba-  
moylmethyl, 1-Carboxy-1-phenylmethyl oder geradkettiges  $C_{1-6}$ -Alkyl  
sein, das in 1-Stellung mit  $-COOH$  oder  $-COO-C_{1-6}$ -Alkyl substituiert  
ist, und

falls  $R^1$  geradkettiges  $C_{1-6}$ -Alkyl, das in 1-Stellung mit  $-COOH$  oder  
 $-COO-C_{1-6}$ -Alkyl substituiert ist, bedeutet, können  $R^6$  und/oder  $R^7$   
bzw.  $R^6$  und  $R^8$  nicht Fluor, Chlor oder Brom und  $R^4$ - $R^8$  jeweils  
Wasserstoff sein, und

falls  $R^1$   $-CH_2-COOH$  ist, können

a)  $R^6$  und  $R^7$  nicht gleichzeitig Methyl oder

b)  $R^6$  oder  $R^7$  nicht  $NO_2$  und  $R^4$ - $R^8$  jeweils Wasserstoff sein.

2. 3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-benzoesäure-methylester

1-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-6-nitrochinoxalin-2,3-(1H,4H)-dion

4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-phenyl-phosphonsäure-diethylester

2-[4-(2-Ethoxycarbonylbenzyl)-6-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl]-benzoesäure-ethylester

4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-benzoesäure-ethylester

3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-propionsäure

(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methylphosphonsäure

4-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-ylmethyl)-phenyl-phosphonsäure

(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methan-phosphonsäure

1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-ethan-phosphonsäure

(+)-1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-ethanphosphonsäure

(-)-1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-ethanphosphonsäure

1-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-ethan-1-phosphonsäure

4-(6-Nitro-2,3,-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-butan-1-phosphonsäure

1-(6-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-1-phenylethan-1-phosphonsäure

P-Methyl-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)methanphosphinsäure

(P,P-Dimethyl)-(6-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-methanphosphinoxid

3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-phenylphosphonsäure

(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure

1-(6-Amino-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-1-yl)-methanphosphonsäure

1-[6-(Carbethoxy-imidazol-1-yl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl]-methanphosphonsäure

1-(8-Trifluormethyl-2,3-dioxo-1,2,3,4,-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-essigsäure

3-(6-Nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-1-yl)-propan-1-phosphonsäure

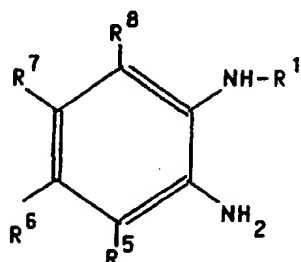
nach Anspruch 1.

3. Arzneimittel auf Basis der Verbindungen nach Anspruch 1 und 2.

4. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 und 2 zur Herstellung von Arzneimitteln.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

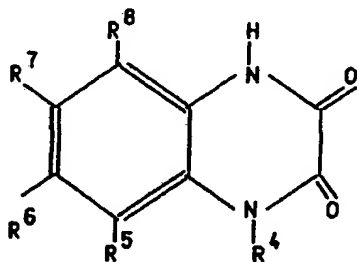
a) eine Verbindung der Formel II



(II)

worin R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die obige Bedeutung haben, mit reaktiven Oxalsäurederivaten cyclisiert und gegebenenfalls mit R<sup>4</sup>-X, worin X Halogen, Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet und R<sup>4</sup> die Bedeutung von R<sup>4</sup> mit Ausnahme von Wasserstoff hat, umgesetzt oder

b) eine Verbindung der Formel III

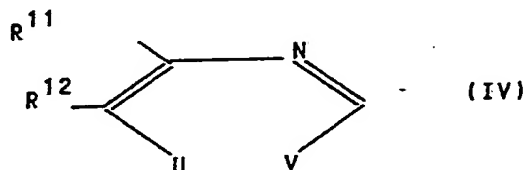


(III)

worin

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die obige Bedeutung haben, mit R<sup>1</sup>-X umgesetzt zu Verbindungen der Formel I und gewünschtenfalls die Estergruppe verseift oder die Säuregruppe verestert oder amidiert oder die Nitrogruppe reduziert zur Aminogruppe oder die Aminogruppe alkyliert oder

acyliert oder die Aminogruppe gegen Halogen oder Cyano austauscht oder die Aminogruppe mit einem 2-Azabutadien der Formel IV



worin U und V Fluchtgruppen darstellen und  $R^{11}$  Wasserstoff, Cyano oder  $\text{COOC}_{1-6}$ -Alkyl ist und  $R^{12}$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl ist, umgesetzt zu einem Imidazolderivat oder die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

- 6.) Arzneimittel nach Anspruch 5 in Kombination mit L-DOPA und/oder Dopaminagonisten und/oder Benserazid.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 92/00895

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 C07D241/44; C07F9/6509; A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 C07D; C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,9 113 878 (NOVO NORDISK A/S (DK)) 19 September 1991 cited in the application see page 15 - page 38	1,3-5
A	EP,A,0 315 959 (A/S FERROSAN) 17 May 1989 cited in the application see page 17 - page 18; claims; examples 21-25	1,3-5
A	EP,A,0 118 982 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY) 19 September 1984 see claims	1



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 1993 (25.01.93)

Date of mailing of the international search report

8 February 1993 (08.02.93)

Name and mailing address of the ISA/  
EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9200895  
SA 66156

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 25/01/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9113878	19-09-91	AU-A- 7576791	10-10-91
		EP-A- 0520024	30-12-92
		US-A- 5166155	24-11-92
-----			
EP-A-0315959	17-05-89	AU-A- 2494988	11-05-89
		JP-A- 1153680	15-06-89
		US-A- 4948794	14-08-90
		US-A- 5026704	25-06-91
-----			
EP-A-0118982	19-09-84	JP-A- 59141592	14-08-84
		JP-A- 60081195	09-05-85
-----			

EPO FORM P079

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 92/00895

**I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS** (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)<sup>6</sup>

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.Kl. 5 C07D241/44; C07F9/6509; A61K31/495

**II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE**Recherchierte Mindestprüfstoff<sup>7</sup>

Klassifikationssystem

Klassifikationssymbole

Int.Kl. 5

C07D ; C07F

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen<sup>8</sup>**III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup>**Art.<sup>o</sup>Kennzeichnung der Veröffentlichung<sup>11</sup>, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile<sup>12</sup>Betr. Anspruch Nr.<sup>13</sup>

X

WO,A,9 113 878 (NOVO NORDISK A/S (DK))  
19. September 1991  
in der Anmeldung erwähnt  
siehe Seite 15 - Seite 38  
---

1,3-5

A

EP,A,0 315 959 (A/S FERROSAN)  
17. Mai 1989  
in der Anmeldung erwähnt  
siehe Seite 17 - Seite 18; Ansprüche;  
Beispiele 21-25  
---

1,3-5

A

EP,A,0 118 982 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY)  
19. September 1984  
siehe Ansprüche  
-----

1

<sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:<sup>"A"</sup> Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist<sup>"E"</sup> älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<sup>"L"</sup> Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)<sup>"O"</sup> Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht<sup>"P"</sup> Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist<sup>"T"</sup> Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist<sup>"X"</sup> Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden<sup>"Y"</sup> Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist<sup>"A"</sup> Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist**IV. BESCHEINIGUNG**

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. JANUAR 1993

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

- 8. 02. 93

Internationale Rechercheneinrichtung

EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten

FRANCOIS J.C.

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9200895  
SA 66156

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 25/01/93.  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

25/01/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9113878	19-09-91	AU-A- 7576791	10-10-91
		EP-A- 0520024	30-12-92
		US-A- 5166155	24-11-92
EP-A-0315959	17-05-89	AU-A- 2494988	11-05-89
		JP-A- 1153680	15-06-89
		US-A- 4948794	14-08-90
		US-A- 5026704	25-06-91
EP-A-0118982	19-09-84	JP-A- 59141592	14-08-84
		JP-A- 60081195	09-05-85

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82